

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年11 月11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/096276 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505, 31/404, A61P 3/10, 43/00

(74) 代理人: 大野 彰夫 (OHNO, Akio); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006093

(22) 国際出願日: 2004 年4 月27 日 (27.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-123781 2003 年4 月28 日 (28.04.2003) JP
特願2004-012257 2004 年1 月20 日 (20.01.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 下村 伊一郎 (SHIMOMURA, Ichiro) [JP/JP]; 〒560-0003 大阪府豊中市東豊中町1丁目33番11号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高木 敏行 (TAK-AGI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUGAR INTAKE-ABILITY ENHANCER

(54) 発明の名称: 糖取り込み能増強剤

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition containing an HMG-CoA reductase inhibitor as the active ingredient which aims at: enhancing the ability to intake sugar into warm-blooded animal cells; treating diabetes; treating or preventing diabetic complications; treating or preventing diabetes or diabetic complications caused by insulin resistance syndrome, and so on.

(57) 要約: HMG-CoA還元酵素阻害剤を有効成分として含有する温血動物細胞への糖取り込み能増強; 糖尿病の治療; 糖尿病合併症等の治療または予防; および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病もしくは糖尿病合併症の治療または予防等のための医薬組成物を提供する。

WO 2004/096276 A1

明細書

糖取り込み能増強剤

[技術分野]

本発明は、1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物、ならびに、

1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための方法に関する。

[背景技術]

血糖値は、主に筋肉、脂肪等の抹消組織における糖取り込みおよび肝臓における糖産生のバランスにより決定される。血糖値に応じて膵臓から分泌されるインスリンは、これらの抹消組織における糖取り込みを促進し、また、肝臓における糖産生を抑制することにより、血糖値の恒常性を維持している。インスリン抵抗性の増大に起因して糖尿病等を発症すると、インスリンの作用が減弱して、血糖値制御機能に異常が生じる。この結果、高血糖状態が続いて全身において糖毒性を生じさせ、重度の高血糖症は、網膜症、神経症等の糖尿病合併症を引き起こす。抹消組織における糖取り込み能を増強する薬剤は、糖代謝を促進することにより、高血糖状態を改善する作用を有し、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症の治療または予防に有用である（Homko, C. J.ら, Diabetes, 2003年, 第52巻, p.487-491; Giannoukakis, N.ら, Biodrugs, 2002年, 第16巻, p.149-173）。

インスリン抵抗性の亢進した病態、いわゆるインスリン抵抗性症候群は、糖尿病の主原因となる他、循環器系疾患（動脈硬化症、高血圧症等）または肥満のような生活習慣病の根本的原因であると考えられている（McVeigh, G. E. ら, Current Diabetes Reports, 2003 年, 第 3 巻, p. 87-92; Chaudhuri A. ら, Current Diabetes Reports, 2002 年, 第 2 巻, p. 305-310; Sorisky A. ら, American Journal of Therapeutics, 2002 年, 第 9 巻, p. 516-521）。インスリン抵抗性は、抹消組織における糖取り込み能と関連し、インスリン抵抗性を改善することが、抹消組織における糖取り込み能を促進させることが知られている（Vazquez, M. ら, Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology, 2002 年, 第 24 巻, p. 513-523）。したがって、インスリンの働きに作用することによりインスリン抵抗性を改善し、抹消組織における糖取り込み能を増強する薬剤は、インスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症の治療または予防に有用である。

これまで、ある種のキノン化合物または核酸誘導体が、抹消組織の細胞において糖取り込み能増強作用を示すことが知られているが（例えば、Zhang, B. ら, Science, 1999 年, 第 284 巻, p. 974-977; Merrill, G. F. ら, American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 1997 年, 第 273 巻, p. E1107-E1112 等）、HMG-C o A 還元酵素阻害剤が温血動物細胞への糖取り込み能増強作用を示すことは、知られていない。

HMG-C o A（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-C o A）還元酵素阻害剤は、高脂血症治療薬としてよく知られている（例えば、米国特許第 4346227 号明細書等）。スタチン類は、代表的な HMG-C o A 還元酵素阻害剤であり、種々の臨床試験により、ヒトでの疾患予防効果が確認されている。例えば、プラバスタチンは、高脂血症患者を対象とした臨床試験において、動脈硬化症、冠状動脈疾患および糖尿病の発症抑制効果（予防効果）を示すことが、報告されている（例えば、MacMahon, S. ら, Circulation, 1998 年, 第 97 巻, p. 1784-1790; Shepherd, J. ら, Lancet, 2002 年, 第 360 巻, p. 1623-1630; Freeman, D. J. ら, Circulation, 2001 年, 第 103 巻, p. 357-362 等）。

しかしながら、HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、もしくは、妊娠糖尿病の治療効果、および、糖尿病合併症の治療または予防効果を示すことは、知られていない。

〔発明の開示〕

本発明者らは、HMG-C o A還元酵素阻害剤が、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として有用であることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物、ならびに、

1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための方法を提供する。

本発明は、

(1) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する温血動物細胞への糖取り込み能増強のための医薬組成物、

(2) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強のための医薬組成物、

(3) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)または(2)の医薬組成物、

(4) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である(1)または(2)の医薬組成物、

(5) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)または(2)の医薬組成物、

(6) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(1)または(2)の医薬組成物、

(7) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための医薬組成物、

(8) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための医薬組成物、

(9) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための医薬組成物、

(10) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための医薬組成物、

(11) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(9)または(10)の医薬組成物、

(12) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(9)または(10)の医薬組成物、

(13) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する温血動物細胞への糖取り込み能増強のための方法、

(14) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するイ

ンスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強のための方法、

(15) HMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(13)または(14)の方法、

(16) HMG-C_oA還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤である(13)または(14)の方法、

(17) HMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(13)または(14)の方法、

(18) HMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(13)または(14)の方法、

(19) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤の有効量を温血動物に投与する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための方法、

(20) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤の有効量を温血動物に投与する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための方法、

(21) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための方法、

(22) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療もしくは予防のための方法、

(23) 水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンから

なる群より選択される薬剤である(21)または(22)の方法、

(24)水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(21)または(22)の方法、または、

(25)温血動物がヒトである(13)乃至(24)のいずれかの方法である。

本発明の有効成分化合物であるHMG-C_oA還元酵素阻害剤は、HMG-C_oA還元酵素阻害作用を示す化合物であれば、特に限定はなく、例えば、特開昭 57-2240 号公報(米国特許第 4346227 号明細書)、特開昭 57-163374 号公報(米国特許第 4231938 号明細書)、特開昭 56-122375 号公報(米国特許第 4444784 号明細書)、特開昭 60-500015 号公報(米国特許第 4739073 号明細書)、特開平 1-216974 号公報(米国特許第 5006530 号明細書)、特開平 3-58967 号公報(米国特許第 5273995 号明細書)、特開平 1-279866 号公報(米国特許第 5854259 号及び第 5856336 号明細書)、または、特開平 5-178841 号公報(米国特許第 5260440 号明細書)に記載された、HMG-C_oA還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり得、好適には、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、または、ロスバスタチンであり、より好適には、プラバスタチンまたはロスバスタチンであり、最も好適には、プラバスタチンである。

本発明の有効成分化合物であるHMG-C_oA還元酵素阻害剤において、プラバスタチン、ロスバスタチン等のような水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤は、好適である。本発明において、水溶性のHMG-C_oA還元酵素阻害剤は、リン酸緩衝液(pH7.0乃至8.0、好適には、pH7.0乃至7.5、より好適には、pH7.0)と1-オクタノール間で測定した分配係数の対数[log(1-オクタノール相の試験物質濃度/緩衝液相の試験物質濃度)]が1.0以下(好適には、0.5以下、より好適には、0.0以下)であるHMG-C_oA還元酵素阻害剤である(McTaggart, F.ら, The American Journal of Cardiology, 2001年, 第87巻, p.28B-32B; Chapman, M. J.ら, Atherosclerosis Supplements, 2002年, p.33-37; Shimada, Y.ら, Progress in Medicine, 1998年, 第18巻, p.957-962)。上記分配係数は、常法[Partition coefficient (n-octanol/water), OECD guidelines for testing of chemicals, Section 1, physical chemical properties, Paris, 1981年, p.107; Shimada, Y.ら, Progress in Medicine, 1998年, 第18巻, p.957-962]またはそれに準じた方法により、測定することができる。

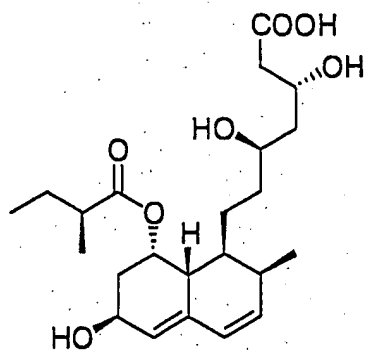
また、本発明の有効成分化合物であるHMG-C_oA還元酵素阻害剤において、プラバスタチンもしくはその誘導体、または、ロスバスタチンもしくはその誘導体も好適である。本発明にお

いて、プラバスタチンの誘導体は、特開昭 57-2240 号公報（米国特許第 4346227 号明細書）に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり、ロスバスタチンの誘導体は、特開平 5-178841 号公報（米国特許第 5260440 号明細書）に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルである。

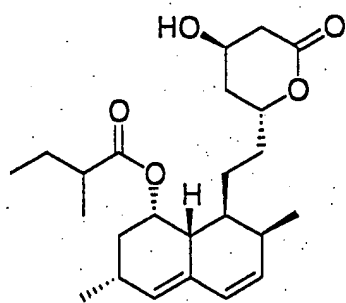
プラバスタチンは、特開昭 57-2240 号公報（米国特許第 4346227 号明細書）に記載された、(+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記プラバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。ロバスタチンは、特開昭 57-163374 号公報（米国特許第 4231938 号明細書）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。シンバスタチンは、特開昭 56-122375 号公報（米国特許第 4444784 号明細書）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。フルバスタチンは、特開昭 60-500015 号公報（米国特許第 4739073 号明細書）に記載された、(±)-(3R^{*}, 5S^{*}, 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記フルバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。セリバスタチンは、特開平 1-216974 号公報（米国特許第 5006530 号明細書）に記載された、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ-(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記セリバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。アトルバスタチンは、特開平 3-58967 号公報（米国特許第 5273995 号明細書）に記載された、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記アトルバスタチンの 1, 2 カルシウム塩等）を包含する。ピタバスタチンは、特開平 1-279866 号公報（米国特許第 5854259 号及び第 5856336 号明細書）に記載

された、(E)-3,5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4"-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ピタバスタチンの1/2カルシウム塩等）を包含する。ロスバスタチンは、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）に記載された、(+)-(3R,5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ロスバスタチンの1/2カルシウム塩等）を包含する。

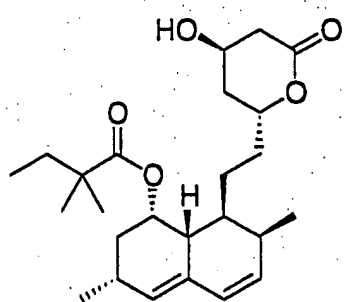
以下に、主なHMG-CoA還元酵素阻害剤の平面構造式を示す。



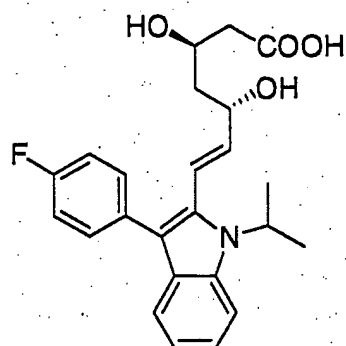
プラバスタチン



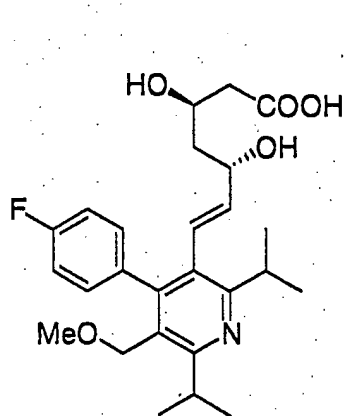
ロバスタチン



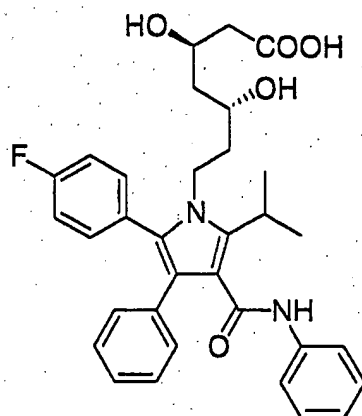
シンバスタチン



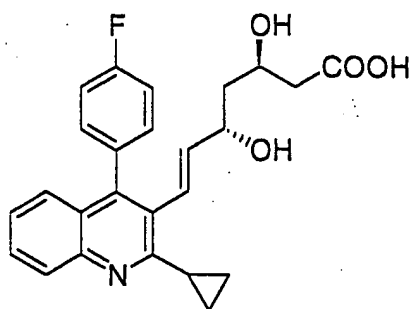
フルバスタチン



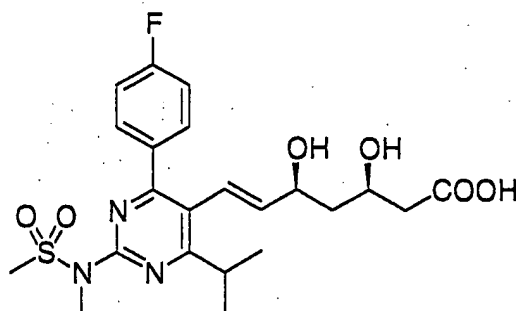
セリバスタチン



アトルバスタチン



ピタバスタチン



ロスバスタチン

上記HMG-C o A還元酵素阻害剤が不正炭素有する場合には、そのラセミ体、光学異性体およびそれらの混合物の全ては、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。また、上記HMG-C o A還元酵素阻害剤の水和物も、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。

本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤においては、1種の化合物を単独で用いることができ、また、2種以上の化合物を用いることもできる。2種以上の化合物を用いる場合には、同時に用いることもでき、また、時間を置いて別々に用いることもできる。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、公知の方法〔例えば、特開昭57-2240号公報（米国特許第4346227号明細書）、特開昭57-163374号公報（米国特許第4231938号明細書）、特開昭56-122375号公報（米国特許第4444784号明細書）、特開昭60-500015号公報（米国特許第4739073号明細書）、特開平1-216974号公報（米国特許第5006530号明細書）、特開平3-58967号公報（米国特許第5273995号明細書）、特開平1-279866号公報（米国特許第5854259号及び第5856336号明細書）、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）等〕またはそれらに準じた方法に従い、容易に製造することができる。

〔産業上の利用可能性〕

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤を医薬（上記疾患の治療または予防のための医薬組成物）として使用する場合には、それ自体を原末として投与することができ、あるいは適宜の薬理上許容される、賦形剤、結合剤等と混合して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、液剤、シロップ剤、トローチ剤、懸濁剤もしくは乳剤等の製剤として、経口的に、または、

注射剤、坐剤もしくは貼付剤等の製剤として、非経口的に（好適には、経口的に）投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤または無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、アルファー化デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；または、プルランであり得る。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；または、硫酸カルシウムのような硫酸塩であり得る。

結合剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコールであり得る。

崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドンであり得る。

滑沢剤は、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；DLロイシン；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体であり得る。

乳化剤は、例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂

肪酸エステルのような非イオン界面活性剤であり得る。

安定剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；または、ソルビン酸であり得る。

矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等であり得る。

希釈剤は、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、または、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類であり得る。

注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリンであり得る。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、温血動物（特に、ヒト）に投与することができる。その投与量は、患者の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg（好適には、0.5mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には、0.05mg）、上限100mg（好適には、50mg）を、成人に対して、1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、温血動物細胞（好適には、温血動物の脂肪細胞）において、インスリンの存在下または不存在下（好適には、インスリンの存在下）、優れた糖（グルコース）取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞（好適には、温血動物の脂肪細胞）への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞（好適には、温血動物の脂肪細胞）への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として、好適には、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として、より好適には、インスリン存在下で

の温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として、さらに好適には、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病の治療；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として、有用である。また、上記医薬組成物は、好適には、温血動物用であり、より好適には、ヒト用である。本発明の治療または予防のための医薬組成物は、好適には、治療のための医薬組成物である。

[発明を実施するための最良の形態]

以下、実施例および製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

(実施例1) 糖取り込み能増強作用 (in vitro)

(1) 細胞培養

前駆脂肪細胞株3T3-L1は、American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。3T3-L1をコラーゲンコート処理した24穴プレートに播種し、飽和状態になるまで生育培地 (DMEM、25mM グルコース、10% FCS、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン) で、37℃および5% CO₂ の条件下で培養した。細胞増殖が飽和状態になってから5日後に、培地を1 μ M インスリン、0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンおよび1 μ M デキサメタゾンを添加した培地 (DMEM、25mM グルコース、10% FCS、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン) に交換し、細胞の分化を開始した。2日後、培地を1 μ M インスリンを含む生育培地に交換し、細胞を2日間培養した。その後、培地を3日おきに新しい生育培地に交換し、分化開始から10日目の3T3-L1脂肪細胞を調整した。

水に難溶の試験化合物は、DMSOに溶解して使用した。水に易溶の試験化合物は、滅菌水に溶解した後、上記水に難溶の試験化合物について用いたものと同量のDMSOを加えて使用した。また、水に難溶の試験化合物の場合は、試験化合物をエタノールに溶解して、必要に応じて振とうした後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて使用してもよい。

3T3-L1を脂肪細胞に十分に分化させた後、最終濃度が $10\mu\text{M}$ になるように試験化合物を培地に添加し、細胞を72時間培養した。

(2) 糖取り込み測定

試験化合物で処理した後の細胞を、KRBH緩衝液 [NaCl 6.91g/l, KCl 0.37g/l, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.30g/l, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.19g/l, K_2HPO_4 0.21g/l, HEPES 25mM, NaHCO_3 2g/l, BSA (シグマ) 0.1%, ビルビン酸ナトリウム 0.11g/l, 100u/mlペニシリン-0.1mg/mlストレプトマイシン] で洗浄した後、3.5時間、 37°C で培養した。その後、細胞にインスリンを添加し、さらに細胞を30分間培養した。

糖取り込み測定は、以下の方法で行った。すなわち、培地に $0.1\mu\text{Ci}$ ^3H 2-デオキシグルコースを添加し、10分後に培地を取り除き、リン酸緩衝液 (Phosphate-Buffered Saline: PBS, pH7.4) で洗浄した。洗浄後の細胞に $200\mu\text{l}$ の1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、細胞を溶解した。その細胞溶解液の $160\mu\text{l}$ を4mlの液体シンチレーションカウンター用カクテルHionic Fluor (パーキンエルマー) と混合し、細胞溶解液中の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (パッカード) で測定した。カウントされた ^3H 2-デオキシグルコースの放射エネルギーを、細胞中への糖取り込み量の指標とした。細胞中への糖取り込み量は、試験化合物としてプラバスタチンを用いた群では、対照群に比較して、1.9倍 ($P<0.001$) であった。

この結果より、本発明の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防等のための医薬組成物として有用である。

(実施例2) 糖取り込み能増強作用 (in vivo)

(1) プラバスタチンのマウスへの混餌投与

(i) 動物

C57BL/ksj-db/db マウス（雄性、5週齢）およびKKay マウス（雌性、4週齢）を日本クレアより購入し、1週間環境に馴化させた後、実験に使用した。飼育は1ケージ5匹で行い、餌（F2、船橋農場）および水は自由摂食させた。

(ii) 日程

実験開始日に体重測定および採血を行い、体重および血糖値を指標に、1 ケージ 5 匹の 2 群に分けた。採血は、C57BL/ksj-db/db マウスの場合は、実験開始日、4 日目、7 日目、および、14 日目に、KKAy マウスの場合は、実験開始日、4 日目、7 日目、14 日目、および、28 日目に行った。採血において、尾静脈よりヘパリン処理したキャピラリー管 1 本分の血液を採取した。

(iii) 投与方法

ブラバスタチン粉末を F2 粉末に 0.03% および 0.06% (wt/wt) になるように加え、均一になるよう調整し、個別ケージにそれぞれ給餌した。餌および一般行動を毎日最低 1 回チェックした。

(iv) 測定

血糖値は、採血日に測定した。血糖値の測定にはグルコース CII-テストワコー（ワコー）を用いた。

(2) ブラバスタチン投与マウスを用いたインスリン負荷試験

ブラバスタチンを 2 週間混餌投与した群、および、非投与の群の C57BL/ksj-db/db マウス (n=5) を 2 時間絶食させた。各個体の体重を測定した後、インスリン（ヒューマリン、リリー）を 1u/kg で腹腔内投与し、投与開始直前、開始後 30 分、60 分、90 分、および、120 分に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

(3) ブラバスタチン投与マウスを用いた糖負荷試験

ブラバスタチンを 2 週間混餌投与した群、および、非投与の群の C57BL/ksj-db/db マウス (n=5) を試験開始前日より 16 時間絶食させた。各個体の体重を測定した後、グルコース溶液 (0.5g/l) を 2g/kg になるように腹腔内投与し、投与開始直前、開始後 30 分、60 分、90 分、および、120 分に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

(4) ブラバスタチン投与マウス由来の単離脂肪細胞を用いた糖取り込み能試験

(i) ブラバスタチンを 1 週間投与した群、および、非投与の群の C57BL/ksj-db/db マウス (n=5) より精巣周囲脂肪組織を摘出した。摘出後の脂肪組織は、常に 37℃ の条件下で扱った。脂肪組織をはさみで細かく切断し、1mg/ml コラゲナーゼ I（ワーシントン）を含んだ培地（DMEM、1mM ビルビン酸ナトリウム、25mM Hepes pH7.4、0.1% BSA、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン）を加え、37℃、80 回転/分で振とうした。反応後、2.5 倍容量の上記培地を加え、細胞懸濁液を 260 μ m のメッシュに通して脂肪細胞をふるい分け、再度 100 μ m のメッシュに通して脂肪細胞懸濁液を調整した。

C57BL/6J マウス（正常マウス）について、上記と同様に脂肪細胞懸濁液を調整した。

(ii) 糖取り込み能試験は以下のように行った。脂肪細胞が各チューブに均等に分配されるように緩く攪拌しつつ上記細胞懸濁液 100 μ l、培地 90 μ l、および、インスリン溶液 10 μ l をポリスチレンチューブに加え、30℃で 30 分間培養した。その後、0.6 μ Ci の 3 H 標識した 2-デオキシグルコースを加え、さらに 30 分間反応した。反応後の細胞懸濁液を、シリコンオイルを含むペンチューブに移し直ちに遠心した。脂肪細胞を含む上層のオイル層をナイフで切り出し、4ml の液体シンチレーションカウンター用カクテル Hionic Fluor（パーキンエルマー）を含むガラスバイアルに移し、放射能比活性を測定した。測定された 3 H 2-デオキシグルコースの放射エネルギーを、細胞中への糖取り込み量の指標とした。

(5) 結果

上記（1）において、肥満 2 型糖尿病モデルである C57BL/ksj-db/db マウスおよび KKAY マウスに、糖尿病発症前よりプラバスタチンを投与した結果、顕著な血糖上昇抑制作用が観察された（C57BL/ksj-db/db マウス：非投与群 633mg/dl、投与群 438mg/dl；KKAY マウス：非投与群 521mg/dl、投与群 351mg/dl）。

上記（2）におけるインスリン負荷試験では、インスリン投与後 60 分において、プラバスタチン投与群は、非投与群よりも有意に血糖値を下げた（非投与群 411mg/dl、投与群 324mg/dl）。

上記（3）における糖負荷試験では、インスリン投与後 60 分において、プラバスタチン投与群は、非投与群よりも有意に血糖値を下げた（非投与群 517mg/dl、投与群 342mg/dl）。

上記（4）における C57BL/6J マウスおよび C57BL/ksj-db/db マウスの脂肪細胞において、プラバスタチン投与群は非投与群よりインスリン感受性が亢進し、糖取り込み能を上昇させた。C57BL/6J マウスでは、投与群の糖取り込み量は非投与群の 1.4 倍、C57BL/ksj-db/db マウスでは、投与群の糖取り込み量は非投与群の 2.0 倍であった。

以上の結果より、本発明の有効成分である HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強；インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強；糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療；糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防；および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療または予防のための医薬組成物として有用である。

(製剤例1) 錠剤

ブラバスタチンナトリウム 10 部、乳糖 71.55 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH21、信越化学工業) 20 部、結晶セルロース (アピセル PH101、旭化成工業) 20 部、および、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン FL2、富士化学工業) 6.5 部をヘンシェルミキサー (三井鉱山) で混合した後、得られた混合物に 10% ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達) 水溶液 13 部および適量の水を加え、ヘンシェルミキサーで練合する。得られた練合物を通気乾燥機で 60℃で、1 時間乾燥する。得られた乾燥物を $\phi 1\text{mm}$ のスクリーンを装着したパワーミル (ダルトン) で整粒して、得られた顆粒 129.35 部およびステアリン酸マグネシウム (日本油脂) 0.65 部を V 字型ミキサー (徳寿製作所) で混合する。得られた混合物を打錠して、径 7.0mm の錠剤を製造する。

請求の範囲

1. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する温血動物細胞への糖取り込み能増強のための医薬組成物。
2. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強のための医薬組成物。
3. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第1項または第2項の医薬組成物。
4. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である請求の範囲第1項または第2項の医薬組成物。
5. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第1項または第2項の医薬組成物。
6. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第1項または第2項の医薬組成物。
7. プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための医薬組成物。
8. プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種また

は2種以上の薬剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための医薬組成物。

9. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための医薬組成物。

10. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための医薬組成物。

11. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第9項または第10項の医薬組成物。

12. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第9項または第10項の医薬組成物。

13. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する温血動物細胞への糖取り込み能増強のための方法。

14. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するインスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強のための方法。

15. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第13項または第14項の方法。

16. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である請求の範囲第13項または第14項の方法。

17. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第13項または第14項の方法。

18. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第13項または第14項の方法。

19. プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤の有効量を温血動物に投与する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための方法。

20. プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤の有効量を温血動物に投与する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための方法。

21. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための方法。

22. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病

の治療、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療もしくは予防のための方法。

23. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第21項または第22項の方法、。

24. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第21項または第22項の方法。

25. 温血動物がヒトである請求の範囲第13項乃至第24項のいずれかの方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505,
31/404, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505,
31/404, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-282324 A (E.R.Squibb & Sons, Inc.), 07 October, 1992 (07.10.92), Full text & EP 0482498 A2	7-12
X	JP 2002-536332 A (Astra Zeneca AB.), 29 October, 2002 (29.10.02), Full text & WO 00/45818 A1	7-12
X	JP 2001-294526 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 23 October, 2001 (23.10.01), Claims 1 to 8; Par. No. [0006] (Family: none)	7-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 June, 2004 (09.06.04)

Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/30425 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text & EP 1325745 A1	7-12
X	WO 01/76573 A2 (Novartis AG.), 18 October, 2001 (18.10.01), Claims 1, 4 & JP 2003-530342 A	7-12
X	Toru KOMAI, 'Statin no Totaisha heno Eikyo', Bio.Clin., Vol.17, No.10; pages 918 to 923, 10 September, 2002 (10.09.02), (ISSN: 0919-8237) [Japanese]	1-12
X	McFarlane SI. et al., 'Clinical review 145: Pleio tropic effects of statins: lipid reduction and beyond.J.Clin.Endocrinol Metab.2002, April; 87(4): 1451-8	1-12
A	Freeman DJ. et al., 'Pravastatin and the development of diabetes mellitus; evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study; Circulation. 23 January, 2001 (23.01.01); 103(3); 357-62.	1-12
A	Mangaloglu L. et al., "Treatment with atorvastatin ameliorates hepatic very-low-density lipoprotein overproduction in an animal model of insulin resistance, the fructose-fed Syrian golden hamster: evidence that reduced hypertrigly ceridemia is accompanied by improved hepatic insulin sensitivity; Metabolism., 2002 April, 51(4); 409-18.	1-12
A	Cingozbay BY. et al., 'Effects of fluvastatin treatment on insulin sensitivity in patients with hyperlipidaemia.; J.Int.Med.Res., 2002 Jan-Feb; 30(1): 21-5. (abstract), Medline[online] PMID:11921495	1-12
A	Paolisso G. et al., 'Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients.; Athero sclerosis.2000, May; 150(1): 121-7. (abstract) Medline[online], PMID:10781642	1-12
X	Dumont AS. et al., 'Improvement of endothelial function in insulin-resistant carotid arteries treated with pravastatin.' J.Neurosurg. 2001 Sep; 95(3): 466-71. (abstract) Medline[online], PMID: 11563869	7-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006093

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	USUI, H. et al., 'HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats.; Nephrol Dial Transplant. 2003 Feb; 18(2): 265-72. (abstract) Medline [online], PMID: 12543879	7-12
X	Sowers JR. 'Effects of statins on the vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome.' Am.J. Cardiol. 20 February, 2003 (20.02.03); 91(4A): 14B-22B(abstract), Medline [online], PMID: 12615294	7-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006093

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13 to 25 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 (2) (a) (i) of the PCT and Rule of 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47,
31/505, 31/404, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47,
31/505, 31/404, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN) JMEDPLUS(JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 4-282324 A (イー・アール・スクイブ・アソシエーツ・インコーポレイテッド) 1992. 10. 07, 全文, & EP 0482498 A2	7-12
X	J P 2002-536332 A (アストラ・ネオ・ファーマ・ラック) 2002. 10. 29, 全文, & WO 00/45818 A1	7-12
X	J P 2001-294526 A (武田薬品工業株式会社) 2001. 10. 23, 請求項1-8, 【0006】 (ファミリーなし)	7-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 2004

国際調査報告の発送日

29. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4 C

9829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/30425 A1 (日産化学工業株式会社) 2002.04.18, 全文 & EP 1325745 A1	7-12
X	WO 01/76573 A2 (Novartis AG) 2001.10.18, 請求項1, 4 & JP 2003-530342 A	7-12
X	駒井亨, 'スタチンの糖代謝への影響', Bio Clin, VOL. 17 NO.10; PAGE. 918-923, 2002.09.10 (ISSN: 0919-8237) [Japanese]	1-12
X	McFarlane SI et al. 'Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4): 1451-8.	1-12
A	Freeman DJ et al. 'Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study.', Circulation. 2001 Jan 23;103(3):357-62.	1-12
A	Mangaloglu L et al. 'Treatment with atorvastatin ameliorates hepatic very-low-density lipoprotein overproduction in an animal model of insulin resistance, the fructose-fed Syrian golden hamster: evidence that reduced hypertriglyceridemia is accompanied by improved hepatic insulin sensitivity.' Metabolism. 2002 Apr;51(4):409-18.	1-12
A	Cingozbay BY et al. 'Effects of fluvastatin treatment on insulin sensitivity in patients with hyperlipidaemia.', J Int Med Res. 2002 Jan-Feb;30(1): 21-5. (abstract) Medline[online], PMID: 11921495	1-12
A	Paolisso G et al. 'Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients.', Atherosclerosis. 2000 May; 150(1):121-7. (abstract) Medline[online], PMID: 10781642	1-12
X	Dumont AS et al. 'Improvement of endothelial function in insulin-resistant carotid arteries treated with pravastatin.' J Neurosurg. 2001 Sep;95(3):466-71. (abstract) Medline[online], PMID: 11565869	7-12
X	Usui H et al. 'HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats.' Nephrol Dial Transplant. 2003 Feb;18(2):265-72. (abstract) Medline[online], PMID: 12543879	7-12
X	Sowers JR. 'Effects of statins on the vasculature: Implications for aggressive lipid management in the cardiovascular metabolic syndrome.' Am J Cardiol. 2003 Feb 20;91(4A):14B-22B.(abstract) Medline[online], PMID: 12615294	7-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 13-25 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。